

Accession Nbr :

2004-134250 [14]

Sec. Acc. CPI :

C2004-053682

Title :

Production of 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid esters, useful for the production of UV-A absorbers, comprises purification of the product ester by treatment with an adsorbent and/or by distillation

Derwent Classes :

D21 E14

Patent Assignee :

(BADI) BASF AG

(BECK/) BECK K

(HEID/) HEIDENFELDER T

Inventor(s) :

BECK K; HEIDENFELDER T


Nbr of Patents :


7


Nbr of Countries :


104


Patent Number :

 DE10221805 A1 20031127 DW2004-14 C07C-221/00 8p *
AP: 2002DE-1021805 20020515

 WO200397578 A1 20031127 DW2004-14 C07C-227/38 Ger
AP: 2003WO-EP04918 20030512
DSNW: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE
DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT
RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM
ZW
DSRW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS
LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW


 AU2003224156 A1 20031202 DW2004-42 C07C-227/38
FD: Based on WO200397578
AP: 2003AU-0224156 20030512

 EP1506159 A1 20050216 DW2005-13 C07C-227/38 Ger
FD: Based on WO200397578
AP: 2003EP-0720564 20030512; 2003WO-EP04918 20030512
DSR: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC
MK NL PT RO SE SI SK TR

 US20050165099 A1 20050728 DW2005-50 A61K-031/24
AP: 2003WO-EP04919 20030512; 2004US-0514410 20041115

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CN1653035 A 20050810 DW2005-72 C07C-227/38
AP: 2003CN-0811000 20030512

JP2005533764 W 20051110 DW2005-74 C07C-227/42 19p
FD: Based on WO200397578
AP: 2003WO-EP04918 20030512; 2004JP-0505312 20030512

Priority Details :

2002DE-1021805 20020515

IPC s :

A61K-031/24 C07C-221/00 C07C-227/38 C07C-227/42 C07C-225/22 C07C-227/00 C07C-227/18 C07C-227/40 C07C-229/52

Abstract :

DE10221805 A

NOVELTY - Production of 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid esters comprises reaction of a 3-N,N-dialkylaminophenol with phthalic acid anhydride to form a 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid, esterification with a 1-12C alcohol or cyclic 3-10 C alcohol in the presence of an acid catalyst.

DETAILED DESCRIPTION - A process for the production of 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid esters (I) of formula (1) comprises:

(a) reaction of a 3-N,N-dialkylaminophenol of formula (2) with phthalic acid anhydride to form a 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid of formula (3) followed by;
(b) esterification with a 1-12C alcohol or cyclic 3-10 C alcohol in the presence of an acid catalyst to form the ester (I) of formula (1) whereby the product ester is purified in a step;
(c) by treatment with an adsorbent and/or by distillation.

R1, R2 = 1-6C alkyl or 3-10C cycloalkyl;

R3 = 1-12C alkyl or 3-10C cycloalkyl.

USE - The esters (I) are useful for the production of UV-A absorbers.

ADVANTAGE - The products esters (I) have high purity and are colorless. (Dwg.0/0)

Manual Codes :

CPI: D08-B09A1 E10-B02A2 E11-F03 E11-F06 E31-N04C E31-P02B E31-P05D E34-C02

Update Basic :

2004-14

Update Basic (Monthly) :

2004-02

Update Equivalents :

2004-14; 2004-42; 2005-13; 2005-50; 2005-72; 2005-74

Update Equivalents (Monthly) :

2004-02; 2004-07; 2005-02; 2005-08; 2005-11

THIS PAGE BLANK (USPTO)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 102 21 805 A 1

51 Int. Cl.⁷:
C 07 C 221/00
C 07 C 225/22

21 Aktenzeichen: 102 21 805.6
22 Anmeldetag: 15. 5. 2002
43 Offenlegungstag: 27. 11. 2003

DE 102 21 805 A 1

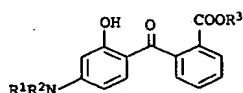
71 Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

72 Erfinder:
Heidenfelder, Thomas, Dr., 67125
Dannstadt-Schauernheim, DE; Beck, Karl, 76684
Östringen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern

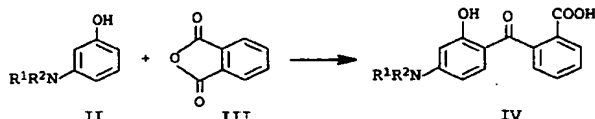
57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N, N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I



I

in der die Substituenten R¹ bis R³ unabhängig voneinander die in der Beschreibung genannte Bedeutung haben, durch

Umsetzung von 3-N, N-Dialkylaminophenol der Formel II mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N, N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und



anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N, N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C₁-C₁₂-Alkohol oder einem cyclischen C₃-C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N, N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I



dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreinigt.

DE 102 21 805 A 1

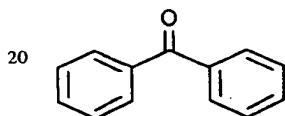
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern.

5 [0002] Sonnenlicht, das an die Erdoberfläche gelangt, hat einen Anteil an UV-B- (280 bis 320 nm) und an UV-A-Strahlung (> 320 nm), welche sich direkt an den Bereich des sichtbaren Lichtes anschließen. Der Einfluß auf die menschliche Haut macht sich besonders bei der UV-B-Strahlung durch Sonnenbrand bemerkbar. Dementsprechend bietet die Industrie eine größere Zahl von Substanzen an, welche die UV-B-Strahlung absorbieren und damit den Sonnenbrand verhindern.

10 [0003] Dermatologische Untersuchungen haben gezeigt, daß auch die UV-A-Strahlung durchaus Hautschädigungen und Allergien hervorrufen kann, indem beispielsweise das Keratin oder Elastin geschädigt wird. Hierdurch werden Elastizität und Wasserspeichervermögen der Haut reduziert, d. h. die Haut wird weniger geschmeidig und neigt zur Faltenbildung. Die auffallend hohe Hautkrebshäufigkeit in Gegenden starker Sonneneinstrahlung zeigt, daß offenbar auch Schädigungen der Erbinformationen in den Zellen durch Sonnenlicht, speziell durch UV-A-Strahlung, hervorgerufen werden. All diese Erkenntnisse lassen daher die Entwicklung effizienter Filtersubstanzen für den UV-A- und UV-B-Bereich notwendig erscheinen.

15 [0004] Substanzen, die eine Benzophenonstruktur

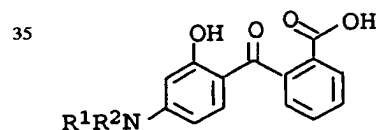


25 besitzen, zeichnen sich durch sehr gute Absorptionseigenschaften im UV-A-Bereich aus. Vertreter dieser Stoffklasse sind u. a. 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester. Deren Verwendung als photostabile UV-Filter in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen wird in DE-A-199 17 906 beschrieben.

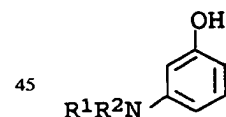
[0005] Gemäß DE-A-199 17 906 können die o. g. 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester durch direkte Acylierung der entsprechenden aminosubstituierten Phenole mit Phthalsäureanhydrid zu Ketosäuren und anschließende Veresterung hergestellt werden.

30 [0006] Bekannterweise liefert die Umsetzung aminosubstituierter Phenole mit Phthalsäureanhydrid als Nebenprodukte Rhodamine, die zu einer unerwünschten Verfärbung der gebildeten Ketosäuren führen.

[0007] Zur Vermeidung/Verringerung der Rhodamin-Bildung beschreibt EP-B-0 511 019 ein Verfahren zur Herstellung einer Ketosäure der allgemeinen Formel



40 wobei R¹ und R² unabhängig Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 4–8 Kohlenstoffatomen bedeuten, umfassend die Umsetzung eines m-Aminophenols der allgemeinen Formel



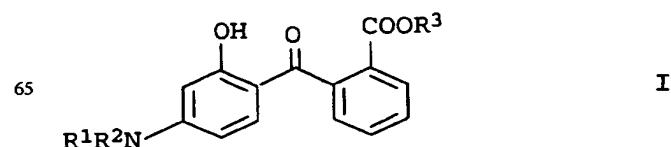
mit Phthalsäureanhydrid in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wobei das organische Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des m-Aminophenols vorhanden ist, mit der Wirkung, daß die erhaltene Ketosäure in dem Lösungsmittel abgeschieden wird, so daß die Reaktion in Aufschlämmung durchgeführt wird.

50 [0008] EP-A-0 853 079 beinhaltet ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der o. g. Ketosäuren durch Umsetzung eines m-Aminophenols mit Phthalsäure in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wobei das organische Lösungsmittel in einer Menge von weniger als 0,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des m-Aminophenols vorhanden ist.

55 [0009] Auch die nach den oben genannten Verfahren hergestellten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester zeigen häufig noch eine unerwünschte Verfärbung und genügen somit nicht den hohen Qualitätsstandards, die von diesen Verbindungen für die Verwendung als UV-Filter in kosmetischen Zubereitungen gefordert werden.

[0010] Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern bereitzustellen, das einfach durchführbar ist und zu einem farblosen Produkt mit hoher Reinheit führt.

60 [0011] Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I,



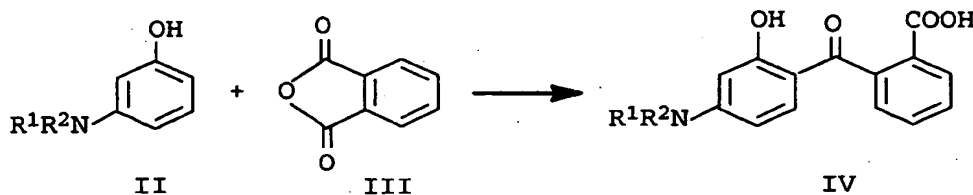
in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R^1 und R^2 C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl;

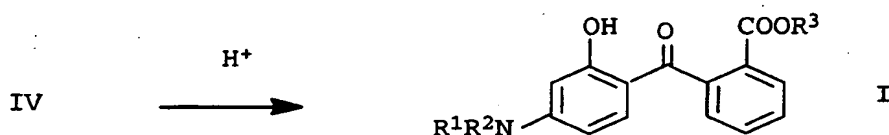
R^3 C_1 - C_{12} -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl

durch

I. Umsetzung von 3-N,N-Dialkylanilinophenol der Formel II, in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben, mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und



II. anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C_1 - C_{12} -Alkohol oder einem cyclischen C_3 - C_{10} -Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure- C_1 - C_{12} -alkylester der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreingt.

[0012] Als Alkylreste für R^1 und R^2 seien verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl genannt.

[0013] Besonders bevorzugte Alkylreste für R^1 und R^2 sind die in der obigen Gruppe genannten C_1 - C_4 -Alkylketten, ganz besonders bevorzugt die C_1 - C_3 -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl.

[0014] Als Cycloalkylreste seien für R^1 bis R^3 bevorzugt verzweigte oder unverzweigte C_3 - C_{10} -Cycloalkylketten wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt.

[0015] Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren, z. B. 1 bis 3 Resten wie Halogen z. B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder 1 bis 3 Heteroatome wie Schwefel, Stickstoff, dessen freie Valenzen durch Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl abgesättigt sein können oder Sauerstoff im Ring enthalten.

[0016] Als Alkylreste für R^3 seien verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_{12} -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl genannt.

[0017] Besonders bevorzugte Alkylreste für R^3 sind die in der obigen Gruppe genannten C_3 - C_8 -Alkylketten, ganz besonders bevorzugt die C_4 - C_8 -Alkylketten wie n-Butyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl und n-Octyl.

[0018] Die Acylierung im Verfahrensschritt I. erfolgt bevorzugt in Gegenwart eines Lösungsmittels. Die hierfür verwendeten Lösungsmittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, aliphatische C_8 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe wie Octan, Isooctan oder Decan, Ether wie Diethylether, Dibutylether oder Tetrahydrofuran sowie chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Perchlorethylen oder Chlorbenzol. Besonders bevorzugt verwendete Lösungsmittel sind Toluol und Xylol.

[0019] Die Menge an verwendetem Lösungsmittel wird in der Regel so gewählt, dass die gebildete Ketosäure bereits während der Reaktion auskristallisiert. In Abhängigkeit von der Kettenlänge der Substituenten R^1 und R^2 kann das organische Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-Teilen, bevorzugt von 1 bis 4,5 Gew.-Teilen, besonders bevorzugt von 3,5 bis 4,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des 3-N,N-Dialkylaminophenols eingesetzt werden. Aus Gründen der Rührbarkeit des Reaktionsgemisches sollte bei schlecht löslichen Ketosäuren die Menge an Lösungsmittel im Bereich von 3,5 bis 4,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des 3-N,N-Dialkylaminophenols liegen.

[0020] Es ist auch möglich, für die Acylierung ein Lösungsmittel in Mengen im Bereich von größer 3,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des 3-N,N-Dialkylaminophenols durchzuführen, wobei es sich als vorteilhaft erwiesen hat, wenn man in

diesem Fall einen Teil des Lösungsmittels während der Reaktion wieder abdestilliert.

[0021] Die Reaktionstemperatur, bei der die Acylierung erfolgt, liegt in der Regel im Bereich zwischen 50°C und 150°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

[0022] Das Molverhältnis der Reaktanten Phthalsäureanhydrid zu 3-N,N-Dialkylaminophenol liegt in der Regel im Bereich von 0,7 : 1 bis 2 : 1, bevorzugt im Bereich von 1 : 1 bis 1,5 : 1.

[0023] Nach Beendigung der Reaktion kann die gebildete Ketosäure [2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure] nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf Temperaturen im Bereich zwischen 0°C und 60°C, bevorzugt zwischen 10°C und 50°C, besonders bevorzugt zwischen 30°C und 50°C abfiltriert, mit dem Lösungsmittel gewaschen und anschließend direkt und ohne Trocknung in die zweite Stufe (Veresterung) eingesetzt werden.

[0024] Die Veresterung der in Stufe 1 gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure IV erfolgt in an sich bekannter Weise (siehe dazu Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1986, 16. Auflage, Seite 400–408) mit dem entsprechenden C₁–C₁₂-Alkohol oder cyclischen C₃–C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators. Der verwendete Alkohol kann dabei sowohl als Reagenz als auch Lösungsmittel fungieren. Zur Erhöhung der Ausbeute ist es vorteilhaft, wenn man das bei der Veresterung entstandene Reaktionswasser azeotrop abdestilliert.

[0025] Als saure Katalysatoren können z. B. HCl, H₂SO₄, HNO₃, Phosphorsäure, Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Mischungen dieser Säuren, aber auch sulfonsäuregruppen-haltige Ionenaustauscher, wie z. B. Lewatit® S100 (Fa. Bayer) verwendet werden. Bevorzugte saure Katalysatoren sind HCl, H₂SO₄, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

[0026] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung in der Verfahrensstufe II in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator erfolgt.

[0027] Nach Beendigung der Veresterung wird das Reaktionsgemisch neutralisiert und der Ester nach Abtrennung der wäßrigen Phase isoliert.

[0028] Bei den im Verfahrensschritt III verwendeten Adsorbentien handelt es sich generell um feste Stoffe, die aufgrund ihrer großen Oberfläche befähigt sind, Verunreinigungen aus flüssigen Mischungen an ihrer Grenzfläche selektiv zu adsorbieren. Bevorzugt sind Adsorbentien, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aktivkohlen, Aluminiumoxiden, Zeolithen und Kieselgelen. Besonders bevorzugte Adsorbentien sind Aktivkohlen und Kieselgele.

[0029] Von den Aluminiumoxiden können sowohl basische, neutrale oder auch saure Aluminiumoxide verwendet werden. Vorteilhafterweise werden die sogenannten aktiven Aluminiumoxide verwendet, die beispielsweise über thermisch nachbehandelte Aluminiumhydroxid-Gele oder durch Calcination aus α -Aluminiumhydroxid erhältlich sind.

[0030] Von den Zeolithen sind als Adsorbens insbesondere die synthetischen Zeolithe von Interesse. Einzelheiten über Zusammensetzung und Struktur dieser Zeolithe finden sich im CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0, Stichwort: Zeolithe, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur.

[0031] Die als Adsorbentien in Frage kommenden Kieselgele sind u. a. beschrieben im CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0, Stichwort: Kieselgele, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur. Bevorzugte Kieselgele sind Kieselgel 60 der Fa. Merck, Darmstadt und Silicagel 123 der Fa. Grace.

[0032] Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist die Aufreinigung des gebildeten Esters der Formel I durch Behandlung mit Aktivkohle. Dabei kann die Aktivkohle in Pulverform, Granulatform oder als zylindrisch geformte Teilchen eingesetzt werden. Vorteilhafterweise wird dabei die Aktivkohle in Granulatform (Korn-Aktivkohle) in Fest- oder Fließbettfiltern eingesetzt. Beispiele für bevorzugt verwendete Kohlen sind die Aktivkohlen CPG® LF, CAL® und APC® der Fa. Chemviron Carbon. Nähere Einzelheiten über Eigenschaften und Qualitäten der verwendeten Aktivkohlen finden sich in Ullmann's Encyclopedia, Sixth Edition, 2000 Electronic Release, Chapter 5.

[0033] Im Falle der Aluminiumoxide, Zeolithe und Kieselgele ist es ebenfalls von Vorteil, wenn diese Adsorbentien als Festbett eingesetzt werden.

[0034] Die Menge an verwendetem Adsorbens liegt im Bereich von 0,001 bis 0,2 g, bevorzugt 0,05 bis 0,1 g, bezogen auf jeweils 1 g des aufzureinigenden Esters I.

[0035] Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I vor der Behandlung mit einem Adsorbens und/oder der Destillation aus der alkoholischen Lösung kristallisiert wird.

[0036] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich außerdem dadurch aus, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I weniger als 10 ppm, bevorzugt weniger als 5 ppm, besonders bevorzugt weniger als 1 ppm Rhodamin enthält.

[0037] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens unter Verwendung von Aktivkohle ist dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III

- a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
- b. diese Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C leitet,
- c. den Ester nach Passieren des Korn-Aktivkohlebetts destillativ vom Lösungsmittel abtrennt.

[0038] Es ist auch möglich, dass man in der Verfahrensstufe III

- a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
- b. in diese Lösung pulverförmiges Adsorbens, insbesondere pulverförmige Aktivkohle bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 40°C bis 80°C suspendiert und die Suspension 0,1 bis 6 Stunden, bevorzugt 1 bis 3 Stunden rührt,
- c. das Adsorbens, insbesondere die Aktivkohle abfiltriert und

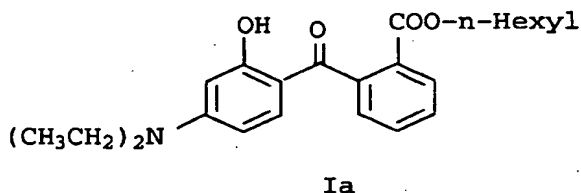
d. den Ester bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt im Bereich von 5°C bis 20°C aus der von der Aktivkohle abgetrennten Lösung kristallisiert, filtriert und anschließend trocknet.

[0039] Als unpolare Lösungsmittel bezeichnet man im Rahmen der Erfindung solche Lösungsmittel mit niedriger Dielektrizitätskonstanten ($\epsilon < 15$) und kleinem Dipolmoment ($\mu = 0$ bis 2). Beispiele sind u. a. Petrolether, Ligroin, n-Hexan, Cyclohexan, Heptan, Di-n-butylether, Xylol, Toluol und Benzol. Als bevorzugtes Lösungsmittel im Verfahrensschritt IIIa verwendet man Toluol, Hexan oder Cyclohexan, besonders bevorzugt Toluol oder Cyclohexan, ganz besonders bevorzugt Toluol.

[0040] Es ist ferner möglich, dass man in der Verfahrensstufe III

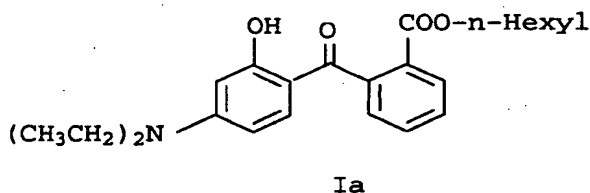
- den Ester in einem Alkohol, insbesondere in Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
- diese Lösung über ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C leitet,
- den Ester nach Passieren des Kieselgelbetts destillativ vom Alkohol abtrennt.

[0041] Eine bevorzugte Ausführungsform des obigen, erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Benzoesäurealkylester um 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia handelt.



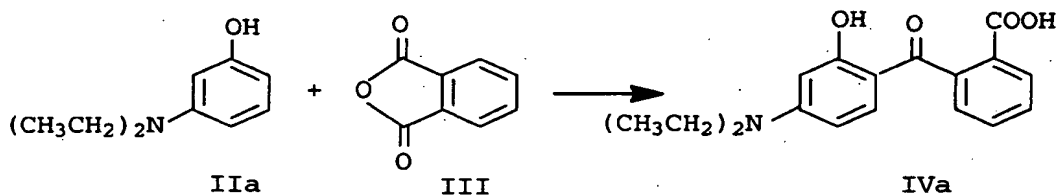
[0042] Vorteilhafterweise wird dieser Ester durch Behandlung mit einem Adsorbens, insbesondere mit Aktivkohle und anschließender Destillation aufgereinigt.

[0043] Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens betrifft die Herstellung des 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylesters der Formel Ia

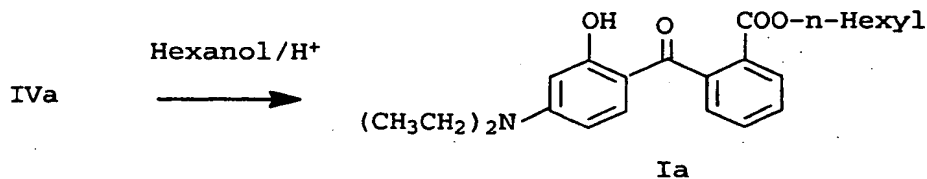


durch

I. Umsetzung von 3-N,N-Diethylaminophenol der Formel IIa mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa,



II. Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa in Hexanol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia



und Isolierung des n-Hexylesters Ia in kristalliner Form,

- Lösen des n-Hexylesters Ia in Toluol oder Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C,

DE 102 21 805 A 1

- b. Dosierung dieser Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett oder ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C und,
c. Isolierung des n-Hexylesters durch destillative Abtrennung des Toluols und/oder Hexanols.

- 5 [0044] Die destillative Aufreinigung erfolgt in der Regel so, daß zunächst das Lösungsmittel beispielsweise über einen Fallfilm- oder Dünnschichtverdampfer unter Vakuum abgetrennt wird und der das Wertprodukt-enhaltende Rückstand anschließend über eine Kolonne destilliert wird.
[0045] Der so erhaltene farblose Ester kann nach der Destillation bevorzugt als Schmelze verpackt werden.
[0046] Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern.

10

Beispiel 1

Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure

- 15 [0047] In einem 500 mL Vierhalskolben mit Teflonrührer, Thermometer und Rückflusskühler wurden unter Stickstoffatmosphäre 99 g (0,50 mol) 3-Diethylaminophenol 93,2 g (0,63 mol) Phthalsäureanhydrid und 460 ml Toluol eingefüllt und auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurden innerhalb von 30 Minuten insgesamt 300 g Toluol abdestilliert und anschließend 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und abgesaugt. Der Filterkuchen wurde nacheinander mit 90 ml Toluol und zweimal mit je 90 ml Hexanol gewaschen. Die hexanolfeuchte Säure konnte direkt in der zweiten Stufe eingesetzt werden. Ausbeute: 169 g (90%) rosa gefärbte 2-(Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure.

20

Beispiel 2

Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester

25

- [0048] In einem 1 l Planschliffkolben mit Ankerrührer, Stickstoffeinleitung, Thermoelement und Wasserauskreiser wurden 313 g (1,0 mol) hexanolfeuchte 2-(4-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)-benzoesäure (ber. 100%) und 750 ml n-Hexanol vorgelegt, mit 53 g (519 mmol) 96%iger Schwefelsäure versetzt und auf eine Innentemperatur von 105–110°C erwärmt. Im Anschluss an die Aufwärmphase wurde das gebildete Reaktionswasser innerhalb von 6–8 h bei einer Innentemperatur von 105–110 W und einem Druck von ca. 200 mbar azeotrop abdestilliert. Nach dem Abkühlen auf ca. 70°C wurde der Ansatz mit 830 ml Wasser versetzt und bei einer Temperatur von 52–58°C mit 25%iger NaOH-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit 500 ml Wasser extrahiert (Temperatur: 52–58°C). Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase auf 20°C abgekühlt und die Kristallisation des Esters abgewartet. Im Anschluss an eine 1 stündige Haltephase zur Reifung des in-situ erzeugten Impfmateri-
30 als wurde zweimal mit je 85 ml kaltem Hexanol gewaschen. Das hexanolfeuchte, rosa gefärbte Rohprodukt (407 g) wurde gut trocken-
35 gesaugt und durch Adsorption an Aktivkohle gereinigt.

40

Beispiel 3

Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels Korn-Aktivkohle

- [0049] 200 g feuchter 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester, erhältlich nach Beispiel 2, wurden in 400 ml Toluol gelöst und bei 25°C über eine mit Aktivkohle CPG® LF der Fa. Chemviron Carbon gefüllte Säule gegeben. Das farblose Eluat wurde mittels Fallfilmverdampfer eingengt und der ölige Rückstand in einer Destillationskolonne bei einem Druck von 100 mbar im Gegenstrom mit heißem Stickstoff auf < 10 ppm Toluol abgereichert. Anschließend wurde das Wertprodukt als Schmelze abgefüllt.

50

Beispiel 4

Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels pulverförmiger Aktivkohle

- 55 [0050] 75 g 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester und 4 g Carbopal® PC 250 (Fa. Donau Carbon) wurden mit 190 ml Cyclohexan versetzt und 2 h lang bei 60°C gerührt. Anschließend wurde die Aktivkohle heiß abfiltriert und das Filtrat zur Kristallisation des Esters auf 10°C abgekühlt und 1 h gerührt. Der auskristallisierte Ester wurde abfiltriert, mit kaltem Cyclohexan gewaschen und anschließend bei 35°C/200 bar getrocknet.

60

Beispiel 5

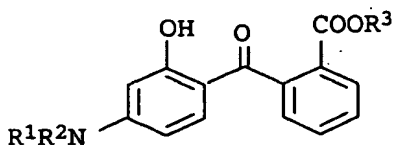
Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels calciniertem Aluminiumoxid

- 65 [0051] 200 g feuchter 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester, erhältlich nach Beispiel 2, wurden in 400 ml Hexanol gelöst und bei 25°C über eine mit calciniertem Aluminiumoxid (Calcined Aluminas® der Fa. Alcoa Inc.) gefüllte Säule gegeben. Das farblose Eluat wurde mittels Fallfilmverdampfer eingengt und der ölige Rückstand in einer Destillationskolonne bei einem Druck von 100 mbar im Gegenstrom mit heißem Stickstoff auf <

10 ppm Toluol abgereichert. Anschließend wurde das Wertprodukt als Schmelze abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I,



I

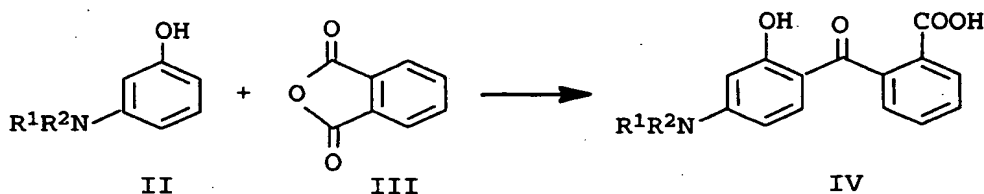
in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ und R² C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl;

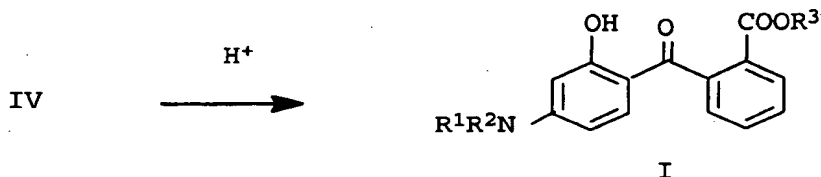
R³ C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl

durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Dialkylaminophenol der Formel II, in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben, mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und

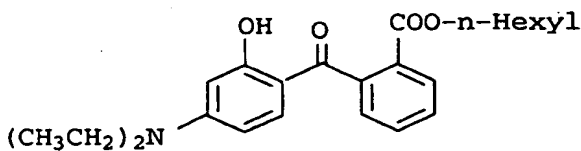


- II. anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C₁-C₁₂-Alkohol oder einem cyclischen C₃-C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreinigt.

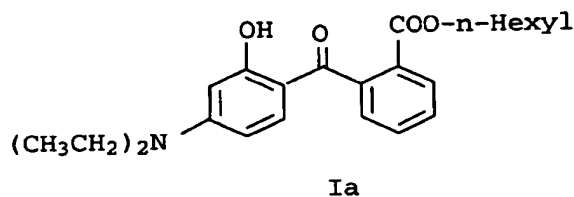
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Adsorbens um Stoffe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aktivkohlen, Aluminiumoxiden, Zeolithen und Kieselgelen handelt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung in der Verfahrensstufe II in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I vor der Behandlung mit einem Adsorbens und/oder der Destillation kristallisiert wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I weniger als 10 ppm Rhodamin enthält.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Benzoesäureester um 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia handelt



Ia

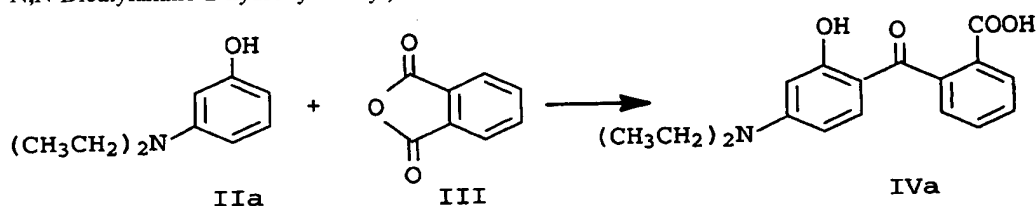
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III als Adsorbens Aktivkohle oder Kieselgel verwendet.
8. verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verfahrensstufe III der Ester durch Behandlung mit Aktivkohle und anschließender Destillation aufgereinigt wird.
9. verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III

- a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C löst,
 b. diese Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 100°C leitet,
 c. den Ester nach Passieren des Korn-Aktivkohlebets destillativ vom Lösungsmittel abtrennt.
10. verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel im Verfahrensschritt IIIa Cyclohexan oder Toluol verwendet.
11. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia

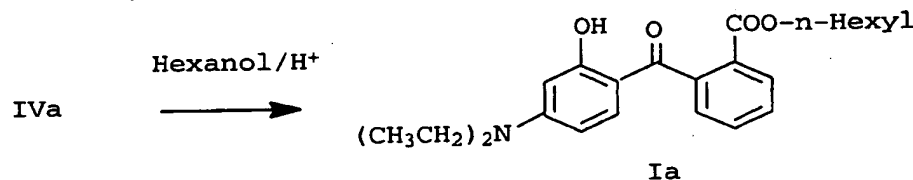


durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Diethylaminophenol der Formel IIa mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa,



- II. Veresterung der in der 1. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa in Hexanol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia



und Isolierung des n-Hexylesters Ia in kristalliner Form,

III.

- a. Lösen des n-Hexylesters Ia in Toluol oder Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C,
 b. Dosierung dieser Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett oder ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C und
 c. anschließende Isolierung des n-Hexylesters durch destillative Abtrennung des Toluols und/oder Hexanols.